

優先権主張(国名・出願日・出願番号)

(1) イギリス国特許出願 1973年4月5日第5278号  
(2)  
(3)

優先権証明書請求

正

特許出願(2)後記号なし

昭和49年4月5日

(金2000円)

特許庁長官殿

1. 発明の名称 ナフチリジンの新誘導体の製法

2. 発明者

住所(国)イギリス国ウェールズカーディフ、リュービア、  
氏名 ブルックリンクロース3番

クイーン、ペナント、エリス(ほか3名)

3. 特許出願人

住所(国)イギリス国ロンドン市、イー2、ペスナルグリーン、  
氏名(名称)スリーコルソーン(番地なし)  
代表者 アレン、アンド、ハンバリー、リミテッド

国 イギリス(ほか0名)

4. 代理人

住所 東京都中央区日本橋兜町2丁目38番地  
氏名(名称)秋沢政光(ほか1名)

氏名(5792)秋沢政光  
(ほか1名)

5. 添附書類の目録

(1) 明細書 1通 (5) 申請審査請求書 1通  
(2) 図面 1通 削除 (6) 願書副本 1通  
(3) 契約書 1通 (7)  
(4) 優先権証明書 1通 (8)



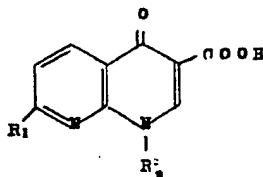
明細書

1. 発明の名称

ナフチリジンの新誘導体の製法

2. 特許請求の範囲

(a) 一般式(Ⅲ)



を有するカルボン酸 [式中 R1 は水素原子、ヘロゲン原子、アルケニル基、アルキル基または基 OR1 または NR1 R2 (式中 R1 および R2 は同種または異種であり、それぞれ水素原子またはアルケニル基、非置換アルキル基、または / 基以上の水酸基、アルコオキシ基、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ジアルアルキルアミノ基またはアルキルアルキルアミノ基で

⑯ 日本国特許庁

# 公開特許公報

⑯ 特開昭 50-35191

⑯ 公開日 昭50(1975)4.3

⑯ 特願昭 49-39369

⑯ 出願日 昭49(1974)4.5

審査請求 未請求 (全16頁)

庁内整理番号

6617 44

7043 44

⑯ 日本分類

16 E612

30 B0

削除

⑯ Int.Cl<sup>2</sup>

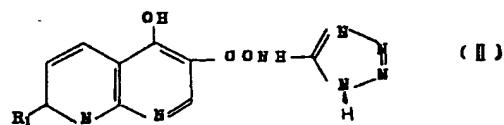
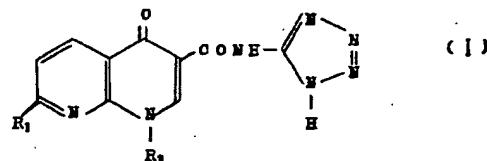
C07D471/04//

A61K 31/435

(C07D471/04

C07D213/00)

置換されたアルキル基または R1 および R2 がその  
介在する窒素原子とともに隨意に他のヘテロ原子  
を含み得五員または六員複素環式基を形成する)  
であり、R2 は前記の R1 と同じ意味を有する]ま  
たは該カルボン酸の活性化誘導を  $\alpha$ -アミノテ  
ラゾールと縮合させ、必要に応じて R1 または R2  
またはその両方を前述の意味の範囲内で他の基に  
変えることによつて、一般式(Ⅰ)および(Ⅱ)



を有する化合物（式中  $R_1$  および  $R_2$  は前述の意味を有する）とするか、

(b)  $R_2$  がアシルオキシアルキル基である式 (I) の化合物を加水分解して  $R_2$  がヒドロオキシアルキル基である式 (I) の化合物とするか、

(c)  $R_1$  が塩素である式 (I) または (II) の化合物を式  $MOR_3$  のアルカリ金属アルコオキシド（式中  $M$  はアルカリ金属原子を表わし、 $R_3$  は前述の意味を有する）と処理して  $R_1$  が  $OR_3$ （式中  $R_3$  は前述の意味を有する）である式 (I) または (II) の対応する化合物とするか、

(d)  $R_1$  が塩素である式 (I) または (II) の化合物を式  $R_3R_4NH$  を有するアミン（式中  $R_3$  および  $R_4$  は前述の意味を有する）と反応させて  $R_1$  が  $NR_3R_4$  基（式中  $R_3$  および  $R_4$  は前述の意味を有する）である式 (I) または (II) の対応する化合物とするか、あるいは、

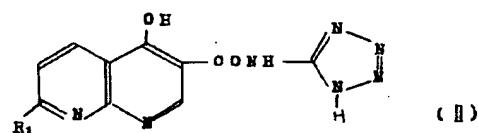
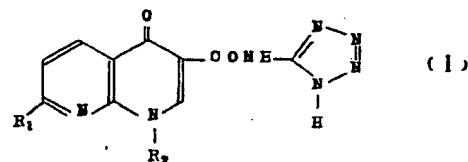
(e)  $R_2$  がジベンジルアミノアルキル基またはベンジルアルキルアミノアルキル基である式 (I) の化合物を水素添加分解して、 $R_2$  がそれぞれアミ

ノアルキル基またはアルキルアミノアルキル基である式 (I) の対応する化合物とすることからなり、場合によつては前記の工程 (b) ないし (e) のノ工程以上を実施するか、あるいは工程 (a) を実施してから前記の工程 (b) ないし (e) のノ工程以上を実施し、また場合によつては製品を医薬に使用できる塩として単離するか、あるいはこの種の塩を別の塩に変換することからなる、式 (I) または (II) の化合物または医薬に使用し得る塩の製法。

### 3. 発明の詳細を説明

本発明は薬理学活性の見込が有望なことがわかつたナフチリシンの新誘導体の製造法に関する。

本発明によれば、一般式



を有する化合物〔式中  $R_1$  は水素原子、ハロゲン原子、アルケニルまたはアルキル基、式  $OR_3$  または  $NR_3R_4$  を有する基（式中  $R_3$  および  $R_4$  は同様でも異様でもよく、水素原子、アルケニル基、非置換アルキル基または 1 基以上の水酸基、アルコオキシ、アシルオキシ、アリール、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアルアルキルアミノまたはアルキルアルキルによつて置換されたアルキル基であり、あるいは  $R_3$  と  $R_4$  とは介在する置換原子とともに他にヘテロ原子を含み得る五員または六員の複素環式基を形成する）であり、 $R_3$  は  $R_2$  と同じ意味を有する〕および式 (II) で  $R_2$  が水素であるとき、式 (II)

を有する式 (I) の化合物の互変異性体（式中  $R_1$  は前述の意味を有する）およびこれらの医薬に使用できる塩が得られる。

前述の如く单一の基またはその中の置換基を定義するとき使用したアルキルという用語は 1 ～ 6 炭素原子、好ましくは 1 ～ 4 炭素原子を含有する直鎖状または分岐状のアルキル基のことで、アルケニルという用語は 2 ～ 6 炭素原子、好ましくは 3 ～ 5 炭素原子を含有する直鎖状または分岐状のアルケニル基のことである。

アリールという用語は好ましくはフェニル基のことで、アシルオキシ基は好ましくは 1 ～ 6 炭素原子を含むアルカノイルオキシ基たとえばホルミ

ルオキシ、アセトオキシまたはプロピオノオキシ基である。五員または六員複素環式基は好ましくはピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジニルまたはN置換ピペラジニル基である。

好ましい化合物はR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が下記の意味を持つものである。

R<sub>1</sub> = 水素、水酸基、ヘロゲン特に塩素、アルキル特にメチル、アルコオキシ特にエトキシまたはイソプロポオキシ、アルケニルオキシ特にアリルオキシ、アルコオキシアルコオキシ特に2-メトキシエトキシ、ヒドロオキシアルコオキシ特に2-ヒドロオキシエトキシ、ジアルキルアミノアルコオキシ特に2-ジメチルアミノエトキシ、アルキルアミノ特にブチルアミノ、ジアルキルアミノ特にジメチルアミノ、アラアルキルアミノ特にベンジルアミノ、アルコオキシアルキルアミノ特に2-メトキシエトキルアミノ、ヒドロオキシアルキルアミノ特に2-ヒドロオキシエトキルアミノ、アミノアルキルアミノ特に2-アミノエチル

7

合物の塩を包括する。塩は無機および有機塩基特にアルカリ金属たとえばナトリウムの塩基またはジメチルアミノエタノールとから生成される。塩基性中心が存在するときには有機酸または無機酸とから酸付加塩も生成される。

R<sub>2</sub>が水素であるとき、式(Ⅰ)の化合物は式(Ⅱ)の構造と互変異性平衡をなして存在するので、後者もまた本発明の範囲に属するものと理解すべきである。

本発明の化合物は抗原がアジン性抗体と結びつくことを主因とする病状たとえば外因性センソク、枯草病、ジンマシン、湿疹、アレルギー性皮膚炎の治療剤として有望である。たとえば実施例1に示す1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソード(1-ヨーテトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドはセンソクの予防処置に有効であることが知られているジナトリウムクロムグリケートと比較すると、DNP-卵白アルブミンを使用してネズミに誘発した受動性腹腔アナフィラキシスにおける

特開昭50-35191(3)  
アミノエチルアミノ、ジアルキルアミノアルキルアミノ特に2-ジメチルアミノエチルアミノ、ピペリジノ、モルホリノまたはN-メチルピペラジニル基、

R<sub>2</sub> = 水素、アルキル特にエチルまたはイソプロピル、アルケニル特にアリル、アルコオキシアルキル特に2-メトキシエチル、アシルオキシアルキル特にホルミルオキシエチル、ヒドロキシアルキル特に2-ヒドロオキシエチル、アミノアルキル特に2-アミノエチル、アルキルアミノアルキル特に2-メチルアミノエチル、ジアルキルアミノ特に2-ジメチルアミノエチル、アルキルアルキルアミノアルキル特に2-メチルベンジルアミノエチル、ジアルキルアミノ特に2-ジベンジルアミノエチル基

本発明の特に好ましい化合物は実施例に記載した化合物である。

本発明の化合物は構造(Ⅰ)および(Ⅱ)の化

8

ヒスタミンの放出を抑制する試験[J. Exp. Med. (1969), 127, 727]でジナトリウムクロムグリケートより約75倍も強力であることが示される。

本発明によれば、医薬に調合できる担体、佐薬その他の調製剤とともに一般式(Ⅰ)の化合物またはその塩を含有する医薬組成物が得られる。組成物はまた補助医薬たとえば気管支拡張剤を入れることもできる。経口投与用に適した形には錠剤、カプセル剤、シロップまたは乳液がある。吸入投与のときの組成物は粉末または噴霧剤の形にすることもできるが、エロゾルスプレーとすることもできる。エロゾルスプレーの場合には定量を供給する計量バルブを有する加圧容器にすると便利であり、あるいは噴霧器を通して供給される水溶液とすることもできる。

薬効成分を投与する投与量は患者の年令、体重および病状によつて大巾に変化するが、適量は経口投与の場合は一般に2~1500mgであり、吸入の場合には0.1~20mgである。必要に応じて

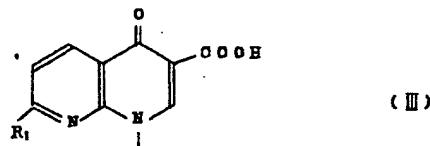
9

-799-

10

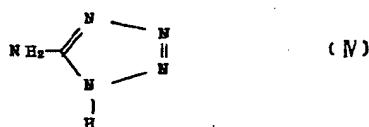
反復投与することができる。

本発明によれば、式(Ⅲ)



(Ⅲ)

を有する 1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(式中 R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は前述の意味を有し、あるいはこれらの基に変換し得る基である)またはその活性化誘導体を、式(Ⅳ)



(Ⅳ)

の結合はジオキサンまたはテトラヒドロフランのような中性溶媒中で実施するのが好ましく、また有機第三塩基たとえばビリジンまたはトリエチルアミンのような酸アセブターの存在下または水性媒中で無機塩基たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩の存在下で実施するのが好ましい。

活性化誘導体として混合無水物を使用する場合には好ましくは 10°C 以下の反応温度でジメチルホルムアミドのような極性中性溶媒中で反応を実施することができる。

本発明の化合物は本発明の別の化合物に変換することもできる。たとえば、式(Ⅰ)で R<sub>2</sub> がアシルオキシアルキル基たとえばホルミルオキシアルキル基である化合物は加水分解、好ましくはアルカリ水溶液、特に水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム水溶液で加水分解して式(Ⅰ)で R<sub>2</sub> がヒドロオキシアルキル基である化合物に変換するこ

特開昭50-35191(4)  
を有する 1-アミノテトラゾールと結合させることよりなる式(Ⅰ)の化合物の製法が得られる。

式(Ⅲ)の 1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と式(Ⅳ)の 1-アミノテトラゾールとの結合反応はアミド結合を形成するとき一般に使用される種々の結合剤を使用して実施される。この中でも N, N'-カルボニルジイミダゾールは特に有用で、この結合剤を使用する結合反応は好ましくはテトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドまたは両者の混液のような中性溶媒中で実施される。反応は常温以上たとえば 20~120°C で実施できる。

式(Ⅲ)の 1,8-ナフチリジンカルボン酸の好適な活性化誘導体には酸ハロゲン化物、好ましくは酸塩化物、および混合無水物、好ましくは式(Ⅲ)の酸および炭酸のアルキル誘導体たとえばエチル炭酸 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>COOH から誘導される混合無水物がある。

式(Ⅲ)の 1,8-ナフチリジンカルボン酸から誘導された酸塩化物と 1-アミノテトラゾールと

11

とができる。式(Ⅰ)で R<sub>1</sub> が塩素である化合物は式 M<sub>2</sub>OR<sub>3</sub> を有するアルカリ金属アルコオキシド(式中 R<sub>3</sub> は前述の意味を有し、M<sub>2</sub> はアルカリ金属である)たとえばナトリウムアルコオキシド R<sub>3</sub>ONa と処理することによつて、式(Ⅰ)で R<sub>1</sub> が OR<sub>3</sub> である化合物に変換することができ、この反応は好ましくは溶媒として過剰のアルコール R<sub>3</sub>OH の存在下で実施する。また式(Ⅰ)で R<sub>1</sub> がハロゲン原子好ましくは塩素である化合物は式 R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NH<sub>2</sub> を有するアミン(式中 R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は前述の意味を有する)との処理によつて、式(Ⅰ)で R<sub>1</sub> が NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> である化合物に変換することができる。場合によつてはこの反応は溶媒たとえば水またはエタノールのようなアルコールの存在下で実施することができる。R<sub>4</sub> がハロゲンである化合物の置換反応は高い温度で実施することが好ましい。

式(Ⅰ)で R<sub>2</sub> がジベンジルアミノアルキルまたはベンジルアルキルアミノアルキル基である化合物はたとえば水素とパラジウムのような貴金属触媒を使用するような水素添加分解によつて R<sub>2</sub> がア

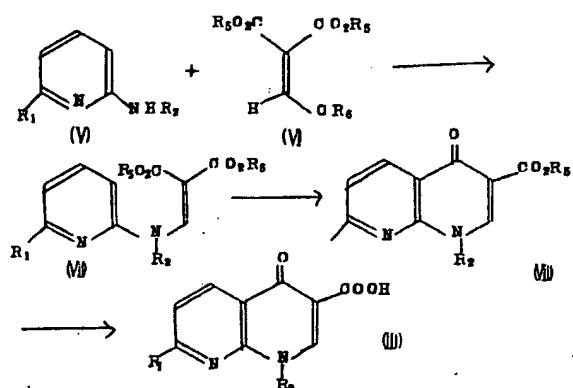
13

-800-

14

ミノアルキルまたはアルキルアミノアルキルである化合物に変換することができる。

式(1)を有する出発原料 /, 8-ナフチリジン 3-カルボン酸は既知の化合物であるかあるいは文献記載の標準法 [ジョン・ウイラー・アンド・ソンズ・インコーベレーテッド発行、R. N. Elderfield 著 Heterocyclic Compounds, 第 7 卷 (1952), 203 および英国特許第 1,000,892 号明細書] によつて製造できる。R<sub>1</sub>が水素以外の基である式(1)の化合物の製法の一例を下記に説明する。



15

ドのような溶媒中で、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩の存在下で実施すると有利であり、好ましくは高い温度たとえば50~100°Cで実施する。アルキル化生成物をアルカリ加水分解すると式(■)の所要の酸を得る。

$R_1$  がハロゲンである式 (Ⅲ) の  $1,8$ -ナフチリジン- $3$ -カルボン酸は  $R_1$  が水酸基である式 (Ⅲ) の酸をハロゲン化ホスホリルとたとえれば塩化ホスホリルを好ましくは高い温度たとえれば  $100^{\circ}\text{C}$  で反応させることによつて有利に製造される。

R<sub>1</sub> が水素である式(Ⅲ)の1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸は R<sub>1</sub> が塩素である対応する式(Ⅳ)の酸を水素およびペラシウムのような貴金属触媒を使用して水素添加分解することによって製造することができる。

式(Ⅲ)の酸から誘導された酸ハロゲン化物は従来からの方法たとえば塩化デオニルまたはPdCl<sub>2</sub>のような五ハロゲン化リンとの反応によつて製造することができる。

式(四)から誘導される混合無水物も従来から

特開昭50-35191(5)  
 式(V)のアミノビリジンと式(VI)のアルコ  
 オキシメチレンマロン酸アルキル(式中R<sub>6</sub>および  
 R<sub>8</sub>はアルキル基である)とを反応させると式(VI)  
 のアミノエステルを生成し、このアミノエステル  
 をたとえればジフェニルエーテルのようない不活性溶  
 媒中で加熱することによつて式(V)の1,8-ナフ  
 テリジンカルボン酸エステルに導化することができる。  
 式(V)のエステルをアルカリ加水分解すると  
 式(V)の所要1,8-ナフテリジン-3-カルボン  
 酸となる。

式(Ⅲ)の酸または式(Ⅳ)のエステルを合成するとき、任意の段階で  $R_1$  および  $R_2$  を導入することができる。たとえば  $R_2$  が水素以外の基であるとき、反応の始めから存在することもできるが、あるいは式(Ⅳ)で  $R_2$  が水素であるエステルを通常のアルキル化剤たとえばハロゲン化アルキルまたは硫酸ジアルキルを使用してアルキル化反応によつても得ることができる。このアルキル化反応は 2-ブタノンまたはジメチルホルムアミ

14

使用されている方法によつて製造することができる。たとえば式(Ⅲ)の酸とトリエチルアミンのような有核第三塩基との混合物にジメチルホルムアミドのようを極性中性溶媒中で適當な酸ハロゲン化物たとえばクロロギ酸エチルを加える。好ましくはこの反応はたとえば-10~+10℃の冷所で実施される。

下記の実施例は本発明を例示する。

実施例1 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1-ブ-テトラゾール-5-ニ-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

ジメチルホルムアミド 30 時間中で、エチル-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 41.9 g と N,N'-カルボニルジイミダゾール 2.85 g とをかきませながら 3 時間 100°C に加熱する。冷却後 5-アミノ-1H-テトラゾール 3.6 g を加え、混合物を室温で 1.6 時間かきませる。生成する固体を採取し、ジメチルアミノエタノール水溶液にとかす。

した溶液を希塩酸でpH2の酸性にし、分離する固体をろ別乾燥すると、融点289℃以上(分解)の目的製品を収率60%で得る。

実施例2 1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸4gとN,N'-カルボニルジイミダゾール2.5gとジメチルホルムアミド40mlを80℃で6時間加熱する。

3-アミノ-1H-テトラゾール2.5gを加え、混合物をかきませながら、80℃で1.5時間加熱する。固体を採取してこれを水酸化ナトリウム水溶液にとかし、溶液を冰酢酸で酸性にし、生成する固体を採取し乾燥すると、融点344~345.5℃の目的製品が収率47%で得られる。

実施例3 1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

19

臭化ジベンジルアミノエチルをアルキル化剤とした1-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル(融点170~174℃、収率72%)

臭化2-フエキチルをアルキル化剤とした1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1-(2-フエニル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル(油状液で結晶しなかつた)、臭化イソプロピルをアルキル化剤とした1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル(カツ色の固体、さらに精製しなかつた)。

(b) 1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸塩酸塩

1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル11.0g

(a) 1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル

1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル8.8g、塩化2-ジメチルアミノエチル11.8gおよび無水炭酸カリウム5.2gをブタノン中でかきませながら2時間還流加熱する。固体をろ別し、ろ液から溶媒を除去し、残留物を沸点60~80℃の軽質石油100mlから結晶させると、融点244~248℃の目的生成物が収率96%で得られる。

同様にして1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸から下記の化合物が製造された。

臭化2-ベンジルメチルアミノエチルをアルキル化剤とした1-[2-(ベンジルメチルアミノ)エチル]-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル(赤色油状液で結晶しなかつた)

20

および水素化ナトリウム2.9gを水110mlおよびエタノール110mlを2時間還流加熱する。次に溶液を60mlに濃縮し、希塩酸でpH6の酸性にし、生成する固体を採取し、乾燥すると、融点234~236℃の目的生成物を収率47%で得る。

同様にして実施例3(a)に記載された対応エチルエステルから下記の化合物が製造された。

1-[2-(ベンジルメチルアミノ)エチル]-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(融点155~157.5℃、収率、80%)

1-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(融点177~179.5℃、収率、72%)

1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1-(2-フエニルエチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(融点234~235℃、収率、44%)

1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-7-メチル

-4-オキゾ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸〔融点240~241℃(分解)、收率、91.3%〕

(a) 1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキゾ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

ジメチルホルムアミド40mL中の1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキゾ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の塩酸塩4.6gと、N'-カルボニルジイミダゾール2.75gをかきませながら90℃で2時間加熱する。5-アミノ-1H-テトラゾール0.45gを加え混合物を40℃に加熱し、36時間かきませる。生成固体を採取すると、融点305~307℃(分解)の目的製品を收率39%で得る。

同様にして実施例3(1)記載の酸から下記の相当する化合物が得られた。

1-[2-(ベンジルメチルアミノ)エチル]

23

N-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

(a) 1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキゾ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

0~5%に冷却した無水酢酸2.2mLにギ酸1.1mLを加え、混合物を50%で15分間加熱してから0%に冷却し、同じく0%に冷却したビリジン/2mL中の1,4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロオキシエチル)-7-メチル-4-オキゾ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸1.5gに加える。混合物を室温にあたため、1時間後に析出固体を採取し、ビリジンで洗い、乾燥すると、融点213~214℃の目的生成物を85%の收率で得る。

(b) 1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキゾ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-

特開昭50-35191(7)

-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキゾ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点275~280℃(分解)、收率62%〕

1-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキゾ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド(融点269~269.5℃、收率41%)

1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキゾ-(2-フェニルエチル)-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点325℃(分解)、收率74%〕

1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-7-メチル-4-オキゾ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点300℃以上(分解)、收率36%〕

実施例4

(1) 1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキゾ-8-(1H-

24

ジヒドロ-7-メチル-4-オキゾ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸1.3gとN,N'-カルボニルジイミダゾール0.8gとをジメチルホルムアミド中で80℃で5時間加熱し、5-アミノ-1H-テトラゾール0.45gを加え、混合物を80℃で1時間かきませ、生成する固体を採取し乾燥すると、融点268.5~269.5℃(分解)が40%の收率で得られる。

(2) 同様にして5-アリル-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキゾ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸から、收率75%で、融点326~327.5℃の1-アリル-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキゾ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドが得られる。

実施例5 1,4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロオキシエチル)-7-メチル-4-オキゾ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

水酸化ナトリウムの2.0水溶液5.5mL中の実施

25

-803-

26

例4 (1)記載の1,4-ジヒドロ-1-(2-ホルミルオキシエチル)-7-メチル-4-オキソ-8-(1ヨーテトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド0.5gをステムバス上で10分間加熱し、溶液を希塩酸で出1の酸性にして析出する固体を採取し、乾燥すると、融点315~316℃(分解)の目的製品が収率32%で得られる。

実施例6 7-エトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-8-(1ヨーテトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド  
7-エトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸1.9gとN,N'-カルボニルジイミダゾール2.3gとジメチルホルムアミド50ml中でかきませながら100%で4時間加熱する。これに5-アミノ-1ヨーテトラゾール2.1gを加え、混合物をかきませながら100%で30分間加熱する。冷却によつて生成する固体を採取し、これを60%の温度の希水酸化ナトリウム溶液にとかし、溶液を希塩酸

27

7-エトキシ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸2.0gとN,N'-カルボニルジイミダゾール1.85gとジメチルホルムアミド40ml中でかきませながら100%で2時間加熱する。次に5-アミノ-1ヨーテトラゾール1.3gを加え、混合物を100%で1時間加熱する。冷却してから生成する固体を採取し、これをジメチルアミノエタノールの5%温水溶液20mlにとかしてから温浴槽を塩酸で酸性にし、生成固体をろ別、水洗乾燥すると、融点307℃以上(分解)の目的製品を収率61%で得る。

同様にして下記の化合物が製造された。

(2) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-ヒドロ-4-オキシ-8-(1ヨーテトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸から1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-オキソ-8-(1ヨーテトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド  
[融点312℃(分解)、収率19%]

(3) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ

時間 T-50-35191(8)  
で中和して出1とする。生成する固体を採取し、水洗し、乾燥すると、融点319℃以上(分解)の目的製品を収率75%で得る。

実施例7 イミダゾールと結合した1,4-ジヒドロ-7-ヒドロ-4-オキソ-8-(1ヨーテトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

1,4-ジヒドロ-7-ヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸2.9gとN,N'-カルボニルジイミダゾール2.3gと無水ジメチルホルムアミド20ml中で100%で1時間加熱し、次に5-アミノ-1ヨーテトラゾールを加え、混合物を90%でさらに1時間加熱する。冷却してから生成固体を採取し乾燥すると、融点300℃以上の標記生成物を得る。

実施例8

(1) 7-エトキシ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-8-(1ヨーテトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

28

-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸から1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-8-(1ヨーテトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド(融点315~317℃、収率82%)

実施例9 7-エトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキシ-8-(3-ヒドロ-4-オキシエチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド  
28時間

(2) 7-エトキシ-1,4-ジヒドロ-4-(3-ヒドロ-4-オキシエチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

7-エトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル3.6gと、ユーブロモエタノール4.95mlと炭酸カリウム7.5gとをジメチルホルムアミド50ml中でかきませながら、ステムバス上で16時間加熱する。生成固体をろ別し、ろ液を蒸発して得た残留物をジメチルホルムアミドから結晶させる。このエステル2.0gと2mlの水酸化ナ

トリウム水溶液 4.0 毫とをステームバス上で 3 時間加熱し、次に冷却し塩酸で pH の酸性にし、生成固体を採取し、エタノールから結晶させると、収率 2.4% で融点 219.5 ~ 220.0 °C の目的生成物を得る。

(b) 7-エトキシ-1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

ギ酸 1 毫を 0 °C に冷却した無水酢酸 2 毫に加え、混合物を 5.0% で 15 分間加温してから 0 °C に冷却し、これを乾燥ビリジン 1.0 毫中の 7-エトキシ-1,4-ジヒドロ-1-ヒドロオキシエチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 0.789 の懸濁液に加える。混合物を 0 °C で 45 分間かきませてから、室温で 1 時間かきませる。生成固体を採取し、水洗し、乾燥すると、収率 7.1% で融点 208.5 ~ 210.0 °C (分解) の目的生成物を得る。

(c) 7-エトキシ-1,4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロオキシエチル)-4-オキソ-1(1 日

-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

7-エトキシ-1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 0.59 と N,N'-カルボニルジイミダゾール 0.49 をジメチルホルムアミド 1.0 毫中でかきませながら 80 °C で 6 時間加熱する。生成固体を採取して 2 日の水酸化ナトリウム水溶液 2 毫にとかして得た溶液を希塩酸で pH の酸性にする。生成固体をろ別水洗乾燥すると、融点 297.0 °C 以上 (分解) の目的製品を 4.5% の収率で得る。

実施例 10 7-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1(1 日-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

(a) 7-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸  
1,4-ジヒドロ-7-ヒドロオキシ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 1.09 と塩化ホスホリル 2.0 毫とをかきませなが

ら 100 °C で 2.5 時間加熱する。混合物を冷却してから氷水 8.0 毫に注下し、生成する固体をろ別し、ジメチルホルムアミドから結晶させると、収率 8.7% で融点 271 ~ 273 °C の目的生成物を得る。

(b) 7-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1(1 日-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

7-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 1.09 と N,N'-カルボニルジイミダゾール 1.19 をジメチルホルムアミド中で 100 °C で 1 時間加熱し、これに 2-アミノ-1,8-テトラゾール 0.959 を加え、混合物を 100 °C で 1 時間加熱する。冷却してから生成固体をろ別し、2.0% の塩酸 1.0 毫とかきませ、生成固体を採取乾燥すると、融点 350 °C 以上の目的製品を得る。

実施例 11 7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1(1 日-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボニルクロリド

### キシアミド

#### 方法 A

7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 1.09 と N,N'-カルボニルジイミダゾール 0.99 をジメチルホルムアミド 1.00 毫中でかきませながら 100 °C で 2 時間加熱する。2-アミノ-1,8-テトラゾール 1.09 とテトラヒドロフラン 1.00 毫とを加え、混合物を 30 分間還流加熱する。生成固体を採取し、0.1 M の希塩酸とかきませ、生成する固体をろ別乾燥すると融点 400 °C の目的製品を得る。

#### 方法 B

(a) 7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボニルクロリド

7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 2.959 と塩化チオニル 1.8 毫とを乾燥トルエン 9.00 毫中でかきませながら 1 時間還流加熱

する。溶液を冷却し、分離する固体を採取すると、融点  $186.5 \sim 188.5$  % の目的塩化物を収率 98 % で得る。

(b) 7-クロロ-1-エチル-, 4-ジヒドロ-4-オキソ- (1-ヒドロキシエチル)アミノ-4-オキソ- (1-ヒドロキシエチル)アミノ-7-カルボキシアミド乾燥ジオキサン 35.0 g 中の 7-クロロ-1-エチル-, 4-ジヒドロ-4-オキソ-, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドの 5.9 g と 2-アミノエタノール 1.0 g をエタノール 1.0 mL 中で 1.5 時間還流加熱する。溶液を冷却してから 2 時間放置で pH の酸性にする。生成する固体を採取してジメチルスルホキシドにとかし、溶液を水で希釈し生成固体を採取乾燥すると、収率 97 % で融点 300 ~ 304 % の製品を得る。

#### 実施例 1-2

(1) 1-エチル-, 4-ジヒドロ-7-[(2-ヒドロオキシエチル)アミノ]-4-オキソ- (1-ヒドロキシエチル)アミノ-7-カルボキシアミド [融点 317 % (分解)、収率 66 %]

31.5 ~ 31.7 % (分解)、収率 66 % ]  
(3) 2-メチルビペラジンを使用した 1-エチル-, 4-ジヒドロ-7-(2-メチル-1-ビペラジニル)-4-オキソ- (1-ヒドロキシエチル)アミノ-7-カルボキシアミド塩酸塩 [融点 313 % (分解) 収率 29 % ]  
(4) 2-メトキシエチルアミンを使用した 1-エチル-, 4-ジヒドロ-7-(2-メトキシエチルアミノ)-4-オキソ- (1-ヒドロキシエチル)アミノ-7-カルボキシアミド [融点 293 ~ 298 % (分解) 収率 66 % ]

(5) モリホリンを使用した 1-エチル-, 4-ジヒドロ-7-モルホリノ-4-オキソ- (1-ヒドロキシエチル)アミノ-7-カルボキシアミド [融点 314 ~ 317 % (分解)、収率 70 % ]

#### 実施例 1-3

(1) 7-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-

特開昭50-35191(10)  
フチリジン-3-カルボキシアミド

実施例 1-1 の記載の 7-クロロ-1-エチル-, 4-ジヒドロ-4-オキソ- (1-ヒドロキシエチル)アミノ-7-カルボキシアミドの 5.9 g と 2-アミノエタノール 1.0 g をエタノール 1.0 mL 中で 1.5 時間還流加熱する。溶液を冷却してから 2 時間放置で pH の酸性にする。生成する固体を採取してジメチルスルホキシドにとかし、溶液を水で希釈し生成固体を採取乾燥すると、収率 97 % で融点 300 ~ 304 % の製品を得る。

下記の化合物はそれぞれ下記のアミンを使用し、7-クロロ-1-エチル-, 4-ジヒドロ-4-オキソ- (1-ヒドロキシエチル)アミノ-7-カルボキシアミドから製造され。

(2) ベンジルアミンを使用した 7-ベンジルアミノ-1-エチル-, 4-ジヒドロ-4-オキソ- (1-ヒドロキシエチル)アミノ-7-カルボキシアミド [融点

34-2

35

1-エチル-, 4-ジヒドロ-4-オキソ- (1-ヒドロキシエチル)アミノ-7-カルボキシアミド [融点 313 % (分解)、収率 29 % ]  
(3) 2-メチルビペラジンを使用した 1-エチル-, 4-ジヒドロ-7-(2-メチル-1-ビペラジニル)-4-オキソ- (1-ヒドロキシエチル)アミノ-7-カルボキシアミド塩酸塩 [融点 313 % (分解) 収率 29 % ]  
(4) 2-メトキシエチルアミンを使用した 1-エチル-, 4-ジヒドロ-7-(2-メトキシエチルアミノ)-4-オキソ- (1-ヒドロキシエチル)アミノ-7-カルボキシアミド [融点 293 ~ 298 % (分解) 収率 66 % ]

(5) モリホリンを使用した 1-エチル-, 4-ジヒドロ-7-モルホリノ-4-オキソ- (1-ヒドロキシエチル)アミノ-7-カルボキシアミド [融点 314 ~ 317 % (分解)、収率 70 % ]

実施例 1-1 の記載の 7-クロロ-1-エチル-, 4-ジヒドロ-4-オキソ- (1-ヒドロキシエチル)アミノ-7-カルボキシアミドの 5.9 g と 2-ジメチルアミノエチルアミン 5 mL と水 2 mL をステームバス上で 1.5 時間加熱し、混合物を減圧濃縮すると油状液を得る。この油状液をエーテルとすりつぶしていくと生成する固体を採取すれば収率 27 % で、融点 294 ~ 296 % の目的製品を得る。

36

-806-

37

同様にして下記の化合物は下記のアミンと7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチジン-3-カルボキシアミドとから製造された。

(2) ジメチルアミンから7-ジメチルアミノ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチジン-3-カルボキシアミド〔融点330℃(分解)、收率51%〕

(3) ニーブチルアミンから7-ブチルアミノ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチジン-3-カルボキシアミド〔融点322~323℃(分解)、收率100%〕

(4) 1,2-ジアミノエタンから7-(2-アミノエチルアミノ)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチジン-3-カルボキシアミド〔融点289~292℃(分解)、收率97%〕

特開 昭50-35191(11)

(5) ピペリジンから1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-ビペリジノ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチジン-3-カルボキシアミド〔融点328℃(分解)、收率56%〕

#### 実施例 14

(1) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-(2-ヒドロオキシエトキシ)-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチジン-3-カルボキシアミド

実施例 14 記載の7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチジン-3-カルボキシアミド1タをナトリウム0.14gとエタン-1,2-ジオール10mlとの処理溶液に加え、混合物を100℃で23時間加熱する。混合物を冷却し、冰酢酸で酸性にし、生成する固体を採取してジメチルアミノエタノールの5%水溶液20mlにとかし、溶液を冰酢酸酸性にし、生成する固体を採取乾燥すると、收率56%で融点301

38

~303℃の目的製品を得る。

下記の化合物は同様にして7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチジン-3-カルボキシアミドと下記のアルコールのナトリウム鈴導体から製造された。

(2) アリルアルコールから7-アリルオキシ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチジン-3-カルボキシアミド〔融点274~275℃(分解)、收率82%〕

(3) 2-ジメチルアミノエタノールから1,4-ジヒドロ-7-(2-ジメチルアミノエチル)-1-エチル-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチジン-3-カルボキシアミド〔融点265℃~267℃(分解)、收率32%〕

(4) イソプロパノールから1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-イソプロピル-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチジン-3-カルボキシアミド

フチリジン-3-カルボキシアミド〔融点290~300℃(分解)、收率87%〕

(5) 2-メトキシエタノールから1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチジン-3-カルボキシド〔融点288℃~289℃、收率62%〕

実施例 15 1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-7-メチル-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチジン-3-カルボキシアミド

実施例 3(4)の1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-7-メチル-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチジン-3-カルボン酸のタタをジメチルホルムアミド70ml中で加温し、トリエチルアミン0.7mlを加え、溶液を0℃に冷却し、クロロギ酸エチル0.4mlを加え、混合物を30分間そのままにしておいてから、3-アミノ-1H-テトラゾール36gを加え、混合物を室温で18時間かきませてからろ過する。ろ液を蒸発して得た残留物をジ

39

-807-

41

メチルホルムアミドとイソブロバノールとの混合物から結晶させると、融点300℃以上（分解）の目的製品を収率36%で得る。

実施例 16 1, 4-ジヒドロ-（2-メトキシエチル）-7-メチル-4-オキソ-8-（1-テトラゾール-5-イル）-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

(a) 1, 4-ジヒドロ-（2-メトキシエチル）-7-メチル-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

1, 4-ジヒドロ-（2-メトキシエチル）-7-メチル-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸1タをエタノール30mlと水酸化ナトリウムの40%水溶液10mlに入れ、これに硫酸ジメチル5mlと水酸化ナトリウムの40%水溶液を交互に合計して硫酸ジメチル25mlを加え終るまで加える。混合物を1.5時間還流加熱してから20mlの容積になるまで濃縮する。濃縮液に濃塩酸を加え、生成する固体を採取、水洗、乾燥すると、融点244～245℃（分解）の目

的生成物を得る。

特開昭50-35191(12)

(b) 1, 4-ジヒドロ-（2-メトキシエチル）-7-メチル-4-オキソ-8-（1-テトラゾール-5-イル）-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

1, 4-ジヒドロ-（2-メトキシエチル）-7-メチル-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸0.5タとN, N'-カルボニルジイミダゾール0.31タとジメチルホルムアミド50ml中で60℃に1時間加温し、次に1-アミノ-1日-テトラゾール0.16タを加え、溶液を2時間60℃でかきませる。冷却してから生成固体を採取し、ジメチルホルムアミドから結晶させると、融点245～246℃（分解）の目的製品を得る。

実施例 17 1-（2-アミノエチル）-1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-8-（1-日-テトラゾール-5-イル）-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドの塩酸塩-水塩

ジメチルアミノエタノール水溶液100ml中の

42

実施例 3 (c) 記載の1-（2-ジペンジルアミノエチル）-1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-8-（1-日-テトラゾール-5-イル）-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド1.2タを活性炭に担持した10%バラジウム触媒0.2タの存在下室温常圧の水素と48時間振盪する。触媒をろ別したろ液を蒸発して得られる残留物を2日の水酸化ナトリウムにとかし、溶液を5日塩酸で酸性にして、分離する固体を採取乾燥すると、融点315℃（分解）の目的製品を得る。

実施例 18 1-エチル-1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-8-（1-日-テトラゾール-5-イル）-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドのナトリウム塩-水塩

水50ml中の実施例1記載の1-エチル-1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-8-（1-日-テトラゾール-5-イル）-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド1タに2日水酸化ナトリウム溶液を溶液のpHが7になるまで滴ずつ加え、溶液をその容積が1/4になるまで濃縮し、

43

アセトン30mlを加え、晶出する固体を採取乾燥すると、融点250℃（分解）の目的製品を得る。

#### 参考例 I 医薬組成物

##### 吸入用エロゾル

実施例1記載の製品であるAH10429 1.0mgずつを1回に計量投与する200回分を入れるエロゾル缶100缶を製造するには下記の如くする。

AH10429のナトリウム塩-水塩であり、実施例1記載の如く製造したAH10429Vをほとんどすべての粒子の直径が5μm以下になるように微粉碎する。トリクロロフルオロメタン（使用品の商品名アルクトン11）の570タに10℃で乳化剤のエマルシファイヤーYN100（カドブリ-。プラザースから市販されているある品位の合成シチンのアンモニウム塩）0.60タをとかし、この溶液に高シャー、ミクサー（shear mixer）で微粉碎したAH10429V 28.6タを分散させ、分散液を7タずつを適当なアルミニウム缶に計量し、最終製品55mgの投与量を計量できる適当な圧力充填用エロゾルバルブに巻き締めすることによつ

44

て缶をシールし、バルブを通して各缶にジクロロジフルオロメタン（使用品はアルクトン／ユ）147gを注入する。各缶に適当な口腔用適合器／作動器を取付ける。

#### 錠剤

AH 10429 として 200 mg を含有する錠剤 10,000錠を製造するには次の如くにする。

60 メッシュ通過 AH 10429V 220 g を薬局方乳糖 200 g とトウモロコシデンプン 100 g を混合し、全体が粘着性のかたまりになるだけの水で混合物を一様に湿らせ、16 メッシュのふるいを通して、粒を流動床で 50 °C で乾燥する。乾燥粒にトウモロコシデンプン 100 g とステアリン酸マグネシウム 10 g を加え、各錠の重量が 440 mg の錠剤を得るよう適当な錠剤製造機で圧縮する。

#### 経口投与用カプセル剤

AH 10429 を含有する硬質ゼラチンカプセル 10,000錠を製造するには下記の如くにする。

60 メッシュベース AH 10429V 粉末を所要投与量

特開昭50-35191(13)  
とするだけの量の Sta-Rx テンブン / 500 g (ロンドンの A. E. Staley Co. Ltd から市販されているある品位の自流性テンブン) および粉末の全重量の 1/4 に相当するステアリン酸マグネシウムを混合する。投与量は AH 10429 として 250 mg までとすることができます。混合粉末を適当なカプセル剤製造機を使用して第 1 号硬質ゼラチンに充填する。

#### 吸入量カプセル

肺臓に吸入する吸入器に使用するための AH 10429 として 20 mg を含有するカプセル 10,000錠を製造するには下記の如くにする。

粒子のほとんど全部が直径 5 μm より小さくなるような粉末に AH 10429V を微粉する。微粉の 1/8 に AH 10429V の 220 g をあらかじめ 200 メッシュを通り、300 メッシュストップにふるつた局方乳糖 200 g を加え、混合粉末を各カプセルに粉末 4.2 mg を含有するよう適当なカプセル剤製造機で第 3 号硬質ゼラチンカプセルに充填する。

前記の AH 10429 または AH 10429V の代り

46

に必要に応じて本発明の他の化合物を使用することができます。

本発明の実施態様は次の如く要約される。

(1) 特許請求の範囲の式 (1) または (2) に記載の化合物。

(2) R<sub>1</sub> が水素、ハロゲン、アルキル、アルコオキシ、アルケニルオキシ、アルコオキシアルコオキシ、ヒドロオキシアルコオキシ、ジアルキルアミノアルコオキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルアルキルアミノ、アルコオキシアルキルアミノ、ヒドロオキシアルキルアミノ、アミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルキル、ビペリジノ、モルホリノまたはヨーメチルビペラジニルである前項 (1) 記載の化合物。

(3) R<sub>2</sub> が水素、アルキル、アルケニル、アルコオキシアルキル、アシルオキシアルキル、ヒドロオキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルキルである前記 (1) または (2) 記載の化合物。

47

(4) 1-エチル-1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1-エチル-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記 (1) 記載の化合物。

(5) 1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1-エチル-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記 (1) 記載の化合物。

(6) 1-(2-ジメチルアミノエチル)-1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1-エチル-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記 (1) 記載の化合物。

(7) 1-(2-ベンジルメチルアミノ)エチル-1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1-エチル-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記 (1) 記載の化合物。

(8) 1-(2-ジベンジルアミノ)エチル-1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1-

48

-809-

49

(1) ハーテトラゾール-5-イル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(9) 1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1-(2-フェニル)-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(10) 1, 4-ジヒドロ-1-イソプロピル-7-メチル-4-オキソ-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(11) 1-(2-ホルミルオキシエチル)-1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(12) 1-アリル-1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

50

ボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(13) 1-エチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(14) 7-エトキシ-1, 4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(15) 7-クロロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(16) 7-クロロ-1-エチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(17) 1-エチル-1, 4-ジヒドロ-7-(2-ヒドロオキシエチル)アミノ)-4-オキソ-1-

特開昭50-35191(14)  
03 1, 4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロオキシエチル)-7-メチル-4-オキソ-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(18) 7-エトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(19) イミダゾールと結合した1, 4-ジヒドロ-7-ヒドロオキシ-4-オキソ-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(20) 7-エトキシ-1-エチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(21) 1-エチル-1, 4-ジヒドロ-7-ヒドロオキシ-4-オキソ-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

51

(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(22) 7-ペンジルアミノ-1-エチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(23) 1-エチル-1, 4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ビペラジニル)-4-オキソ-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(24) 1-エチル-1, 4-ジヒドロ-7-(2-メトキシエチルアミノ)-4-オキソ-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(25) 1-エチル-1, 4-ジヒドロ-7-モルホリノ-4-オキソ-1-(1-ヒドロオキシエチル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

52

キシアミドである前記(1)記載の化合物。

37) 7-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-4-エチル-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

38) 7-ジメチルアミノ-1-エチル-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

39) 7-ブチルアミノ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

40) 7-(2-アミノエチルアミノ)-1,4-ジヒドロ-1-エチル-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(31) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-ビペリジノ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボ

一メトキシエトキシ)-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(37) 1-, 4-ジヒドロ-1-イソプロピル-7-メチル-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(38) 1-, 4-ジヒドロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(39) 1-(2-アミノエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドの塩酸塩一水塩である前記(1)記載の化合物。

(40) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-

特開昭50-35191(15)  
キシアミドである前記(1)記載の化合物。

(32) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-(2-ヒドロオキシエチル)-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(33) 7-アリルオキシ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(34) 1-, 4-ジヒドロ-7-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-エチル-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド塩酸塩である前記(1)記載の化合物。

(35) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-イソプロポオキシ-4-オキソ-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(36) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-(2-

イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドのナトリウム塩一水塩。

(41) 特許請求の範囲記載の式(I)または(II)の化合物の製法。

(42) 塩酸化物を式(I)の式の活性化誘導体として使用する前記(4)の方法。

(43) 混合無水物が式(I)の式の活性化誘導体として使用する前記(4)の方法。

(44) 加水分解される化合物がアシルオキシアルキルをホルミルオキシアルキル基とする化合物である特許請求の範囲(4)項記載の方法。

(45) 実質的に実施例1ないし実施例10に関して本明細書に説明した前記(4)記載の方法。

(46) 前記(4)ないし(45)記載の方法のどれかで製造された前記(1)の式(I)および(II)の化合物およびその医薬に使用できる塩。

(47) 錠剤、カプセル剤、シロップ、乳剤その他の処方の形にした経口投与用に適した前記(4)記載の組成物。

(48) 各投与量が活性成分2~1500mgを含有

する経口用／回投与分の形にした前記(47)記載の組成物。

(49) 粉末、嗅剤、エロゾルスプレーその他の組成物の形にした吸入投与に適した形にした前記

(46) 記載の組成物。

(50) 活性成分を0.1～20%を含有する一定投与量を小出しするのに適した小出し装置に関連する前記(49)記載の組成物。

(51) 実質的に実施例1～9に關して記載したような前記(46)記載の組成物。

(52) 抗原がリアジン性抗体と結合することを主因とする病気の患者またはかかりやすい体质の人で前記(1)記載の化合物を、場合によつてはこの病状を軽減するのに効果がある医薬に使用できる塩の形で投与することよりなる治療法。

代理人弁理士 秋沢政光  
他／名

58

## 6. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

## (1) 発明者・考案者

J字削除

住所(固所) イギリス国ロンドン市イースト・エスカーラグリーン、  
スリーゴルクレーン(番地なし)

氏名 イアン・コリンズ

住所(固所) 同上

氏名 デイビッド・マーチン・ウォーターズ

住所(固所) 同上

氏名 デイビッド・エドマンド・ペイズ

住所(固所)

氏名

## (2) 特許出願人・実用新案登録出願人

住所(固所)

氏名(名稱)

代表者

固 種

住所(固所)

氏名(名稱)

代表者

固 種

## (3) 代理 人

住所 東京都中央区日本橋兜町2丁目3番地  
大洋ビル 6階(666)623

J字削除

氏名 (6724) 佐竹 草



住所 同上

氏名 (7031) 井口 定雄

J字削除  
前院

住所 同上

氏名 ( )